

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2003年12月31日 (31.12.2003)

PCT

(10)国際公開番号
WO 2004/000813 A1(51)国際特許分類⁷: C07D 213/75,
A61K 31/44, 31/444, A61P 3/10, 9/04, 9/06, 9/10, 9/12,
13/12, 43/00, C07D 213/80, 213/82

(21)国際出願番号: PCT/JP2003/007993

(22)国際出願日: 2003年6月24日 (24.06.2003)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願2002-184408 2002年6月25日 (25.06.2002) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72)発明者; よび

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 掛札昭夫 (KAKEFUDA,Akio) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 倉持孝博 (KURAMOCHI,Takahiro) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 山田弘美 (YAMADA,Hirooshi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 佐藤一平 (SATO,Ippei) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 塚本一成 (TSUKAMOTO,Issei) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 萩山隆 (OGIYAMA,Takashi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社

内 Ibaraki (JP). 岡崎利夫 (OKAZAKI,Toshio) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 田口琢 (TAGUCHI,Taku) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 佐藤貴之 (SATO,Takayuki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74)代理人: 長井省三, 外 (NAGAI,Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84)指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

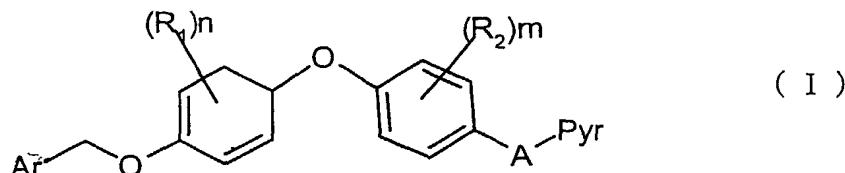
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

(54)Title: PHENOXYPYRIDINE DERIVATIVE OR SALT THEREOF

(54)発明の名称: フェノキシピリジン誘導体又はその塩



(57)Abstract: A phenoxyphipyridine derivative which has a chemical structure represented by the following general formula (I) and has $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger inhibitory activity selective for the reverse mode, or a pharmaceutically acceptable salt of the derivative; and a therapeutic agent for renal diseases or circulatory diseases which contains the derivative or salt as an active ingredient. (I) (In the formula, Ar is phenyl or thiienyl; -A- is $-\text{NHCO}-\text{B}-$ or $-\text{BNHCO}-$; -B- is a single bond or alkylene; Pyr is optionally substituted pyridyl; R_1 and R_2 are the same or different and each is lower alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, halogeno, or hydrogen; n is an integer of 0 to 4; and m is an integer of 0 to 3.)

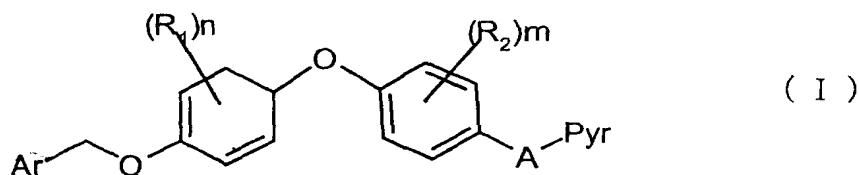
[続葉有]

WO 2004/000813 A1



(57) 要約:

化学構造が下記一般式 (I) で表され、reverse modeに対して選択的な $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害作用を有するフェノキシピリジン誘導体またはその製薬学的に許容される塩と、これを有効成分とする腎疾患、循環器疾患の治療薬に関する。



(式中、

Ar : フェニルまたはチエニル、

$-\text{A}-$: $-\text{NHCO}-\text{B}-$ 又は $-\text{BNHCO}-$

$-\text{B}-$: 単結合又はアルキレン

Pyr : 置換されていてもよいピリジル

R_1 及び R_2 : 同一又は異なって、1以上のハロゲンで置換されてもよい低級アルキル、ハロゲン又は水素原子

n : 0 ~ 4 の整数

m : 0 ~ 3 の整数である。)

明細書

フェノキシピリジン誘導体又はその塩

技術分野

本発明は、医薬、殊に $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害薬として有用な新規フェノキシピリジン誘導体又はその塩、及び該化合物を有効成分とする医薬に関する。

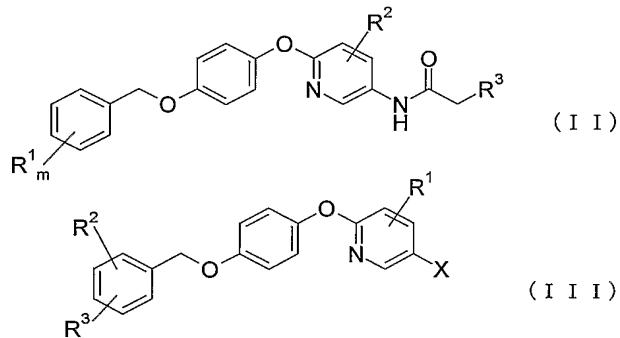
背景技術

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体は、細胞膜を介する Na^+ の電気化学的エネルギー勾配を利用して、細胞内 Ca^{2+} 濃度を調節するトランスポーターである。通常、心筋細胞において $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体は、心拍ごとに筋小胞体から放出される Ca^{2+} を細胞外へ汲み出す主要な役割を担っている。この Ca^{2+} 輸送の向きをフォワードモード（以下、「forward mode」と言う。）と呼んでいる。一方、虚血／再灌流障害時等の細胞内に Na^+ が蓄積する状況下では、 Ca^{2+} を細胞外から流入させる主要な経路として働く。この Ca^{2+} 輸送の向きをリバースモード（以下、「reverse mode」と言う。）と呼んでいる。

forward mode の阻害は、細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させることによって、心機能をはじめとする全身循環動態に影響を及ぼすと考えられている。他方、reverse mode は、虚血／再灌流障害、心不全、腎不全、不整脈時に引き起こされる Ca^{2+} 過剰流入の主要経路と考えられていることから、reverse mode 阻害薬は、上記病態の治療薬となる可能性が考えられる（非特許文献 1、非特許文献 2）。

従って、forward mode に対する reverse mode の選択性を有する $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害薬は、正常心機能や全身循環動態に影響を与えない、新規な虚血／再灌流障害、心不全、腎不全、不整脈等の治療薬となりうるため、forward mode に対する reverse mode の選択性の高い、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害薬の開発が期待されている。

従来、前記の $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害薬としては、下記一般式 (I I) で示されるフェノキシピリジン誘導体又はその塩が日本国特許出願公開特開平 11-92454 号公報 (特許文献 1) に、及び下記一般式 (I I I) で示されるフェノキシピリジン誘導体又はその塩が日本国特許出願公開特開平 11-49752 号公報 (特許文献 2) に開示されている。



(式中の記号は該公報参照)

上記特開平 11-92454 号公報及び特開平 11-49752 号公報には、いくつかのフェノキシピリジン誘導体又はその塩が開示されているが、いずれの公報にも本発明化合物である一般式 (I) で示される化合物、即ち、一般式 (I I) において R^3 がピリジルである化合物、及び一般式 (I I I) において X がアミド結合-ピリジル若しくはアミド結合-低級アルキレン-ピリジルである化合物については、何ら記載はない。しかも、上記の二つの公報においては、記載の化合物の $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害活性については記載があるものの、forward mode に対する reverse mode の選択性については言及されていない。

また、上記以外にも、前記の $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害薬として、2-フェノキシアニリン誘導体が日本国特許出願公開特開 2000-355537 号公報 (特許文献 3)、国際公開 WO 99/20598 号パンフレット (特許文献 4)、国際公開 WO 98/43943 号パンフレット (特許文献 5) 及び日本国特許出願公開特開平 10-218844 号公報 (特許文献 6) に、フェノキシアルキルアミン誘導体が日本国特許出願公開特開平 11-302235 号公報 (特許文献 7) に、イソチオウレア誘導体が日本国特許出願公開特開平 9-67336 号公報 (特許文献 8) に、キナゾリノン誘導体が日本国特許出

願公開特開平 7-41465 号公報（特許文献 9）に開示されている。しかし、これらのいづれの公報にも、本発明にかかるフェノキシピリジン誘導体については、何らの記載もなく、forward mode に対する reverse mode の選択性についても言及されていない。

このような状況下、forward mode に対する高い reverse mode 選択性を有し、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害作用を有する薬剤の開発が切望されている。

【非特許文献 1】トシオ マツダ ら (Toshio Matsuda et al.)、「 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Exchanger: Physiology and Pharmacology」、ジャパンニーズ ジャーナル オブ ファーマコロジー (Japanese Journal of Pharmacology)、日本国、1997 年、第 74 卷、p.1-20。

【非特許文献 2】ブラウシュタイン ら (Mordecai P. Blaustein et al.)、「Sodium / Calcium Exchange: Its Physiological Implications」、フィジオロジカル レビューズ (Physiological Reviews)、アメリカ合衆国、1999 年、第 79 卷、第 3 号、p.763-854。

【特許文献 1】日本国特許出願公開特開平 11-92454 号公報

【特許文献 2】日本国特許出願公開特開平 11-49752 号公報

【特許文献 3】日本国特許出願公開特開 2000-355537 号公報

【特許文献 4】国際公開 WO 99/20598 号パンフレット

【特許文献 5】国際公開 WO 98/43943 号パンフレット

【特許文献 6】日本国特許出願公開特開平 10-218844 号公報

【特許文献 7】日本国特許出願公開特開平 11-302235 号公報

【特許文献 8】日本国特許出願公開特開平 9-67336 号公報

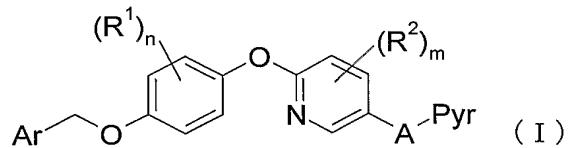
【特許文献 9】日本国特許出願公開特開平 7-41465 号公報

発明の開示

本発明者等は、虚血／再灌流障害、心不全、腎不全、不整脈に対する有効性が期待できる $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害作用を有する化合物について、さらに鋭意研究したところ、本発明の新規なフェノキシピリジン誘導体又はその塩が $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$

交換体に対して優れた阻害作用を有し、さらにforward modeに対する高いreverse mode選択性を有することを見出し、本発明を完成させたものである。

従って、本発明は、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害薬として有用な、下記一般式（I）で示される新規なフェノキシピリジン誘導体



[式中の記号は以下の意味を示す。

Ar : フェニル若しくはチエニル。なお、これらの基は、それぞれ置換されてもよい。

-A- : -NHCO-B-又は-CONH-B-。

-B- : 単結合又は低級アルキレン。

Pyr : 置換されていてもよいピリジル。

R^1 及び R^2 : 同一又は異なって、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、ハロゲン又は水素原子。

n : 0~4の整数。

m : 0~3の整数。

但し、n又はmが2以上の整数であるとき、それぞれの R^1 及び R^2 は異なっていてよい。]；

好ましくは、上記一般式（I）において、-A-が-NHCO-又は-CONHCH₂-であり、Pyrが置換されていてもよいピリジン-3-イル若しくはピリジン-4-イルである化合物；

より好ましくは、上記一般式（I）において、-A-が-NHCO-又は-CONHCH₂-であり、Pyrが置換されていてもよいピリジン-3-イル若しくはピリジン-4-イルであり、Arが置換されていてもよいフェニルである化合物；

さらに好ましくは、上記一般式（I）において、-A-が-NHCO-又は-CONHCH₂-であり、Pyrが置換されていてもよいピリジン-3-イル若しくはピリジン-4-イルで

あり、Ar が置換されていてもよいフェニルであり、n 及び m が 0 である化合物；特に好ましくは、上記一般式（I）で表される化合物のうち、

N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

N-(6-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチニアミド、

N-(6-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4,6-ジメチルニコチニアミド、

N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)ニコチニアミド、

N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(3,4-ジフルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(4-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

N-[6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)ピリジン-3-イル]-4-メチルニコチニアミド、

N-(6-{4-[(3-クロロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチニアミド、

N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(3-ニトロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(3-シアノベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

N-(6-{4-[(2-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチニアミド、

N-(6-{4-[(4-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチニアミド、

N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(4-ニトロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル-6-{4-[(3-トリフルオロメチルベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

N-(6-{4-[(2-クロロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチニアミド、

N-(6-{4-[(2,5-ジフルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチニアミド、

N-(6-{4-[(3,5-ジフルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチニアミド、

N-(6-{4-[(3,4-ジフルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチニアミド、

N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(3,5-ジフルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、若しくは、

N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{3-フルオロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

又はその製薬学的に許容される塩；あるいは、これらのいずれかの化合物を有効成分とする医薬組成物； $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害薬である医薬組成物；急性期及び慢性期の腎疾患の治療及び／若しくは予防のための医薬組成物；糖尿病性腎症の治療及び／若しくは予防のための医薬組成物；あるいは、心筋梗塞、心不全若しくは不整脈の治療及び／又は予防のための医薬組成物；に関する。

本発明のフェノキシピリジン誘導体は、フェノキシピリジンのピリジン環3位に、アミド結合又はアミド結合-低級アルキレンを介してピリジルが置換している点に構造上の特徴を有し、この特徴により $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体における forward mode に対する高い reverse mode 選択性が達成される。さらに、本発明化合物は、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害体に対する阻害作用を有する点に薬理上の特徴を有する。

本発明化合物についてさらに説明すると、次の通りである。

本明細書の一般式の基の定義において、「低級」なる語は、特に断らない限り、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル」とは、C₁₋₆の直鎖又は分枝状のアルキルを意味し、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが挙げられ、好ましくは、C₁₋₃アルキルのメチル、エチル、プロピル、イソプロピルである。また、「低級アルキレン」とは、C₁₋₆の直鎖又は分枝状のアルキレンを意味し、具体的には例えばメチレン、エチレン、メチルメチレン、プロピレン、ジメチルメチレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが挙げられ、好ましくは、C₁₋₃アルキレンのメチレン、エチレン、メチルメチレン、プロピレン、メチルエチレン、ジメチルメチレン、エチルメチレンである。

「ハロゲン」としては、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードが挙げられる。従って「1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル」とは、置換基を有さない上記低級アルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）の他、1つ以上の上記ハロゲンで置換されていてもよい上記低級アルキルを意味し、具体的には例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、クロロメチル、ブロモメチルが挙げられる。

Arにおける、置換が許容された「フェニル若しくはチエニル」において許容される置換基としては、通常これらの環に置換することが許容される基であればいざれでもよく、具体的には例えばハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロが挙げられ、好ましくはハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、ハロゲンであり、特に好ましくはメチル、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロである。上記置換基は、それぞれの環のいずれの位置に結合してもよく、また許容される限り複数置換していくてもよい。複数置換される場合、それぞれの基は異なっていてもよい。

Pyrにおける「置換されていてもよいピリジル」及び「置換されていてもよいピリジン-3-イル若しくはピリジン-4-イル」において許容される置換基としては、

通常これらの環に置換することが許容される基であればいずれでもよく、具体的には例えばハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、ハロゲンが挙げられ、好ましくは低級アルキル、低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、が挙げられ、特に好ましくはメチル、エチル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノである。上記置換基は、それぞれの環のいずれの位置に結合していてもよく、また許容される限り複数置換していてもよい。複数置換される場合、それぞれの基は異なっていてもよい。

本発明化合物には、置換基の種類により、アミド結合等に基づく幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明はこれらの異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物をもすべて包含する。また本発明化合物は、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明はこの光学異性体の混合物や単離されたものをすべて包含する。また、本発明には、本発明化合物を放射性同位元素でラベル化した化合物も包含される。

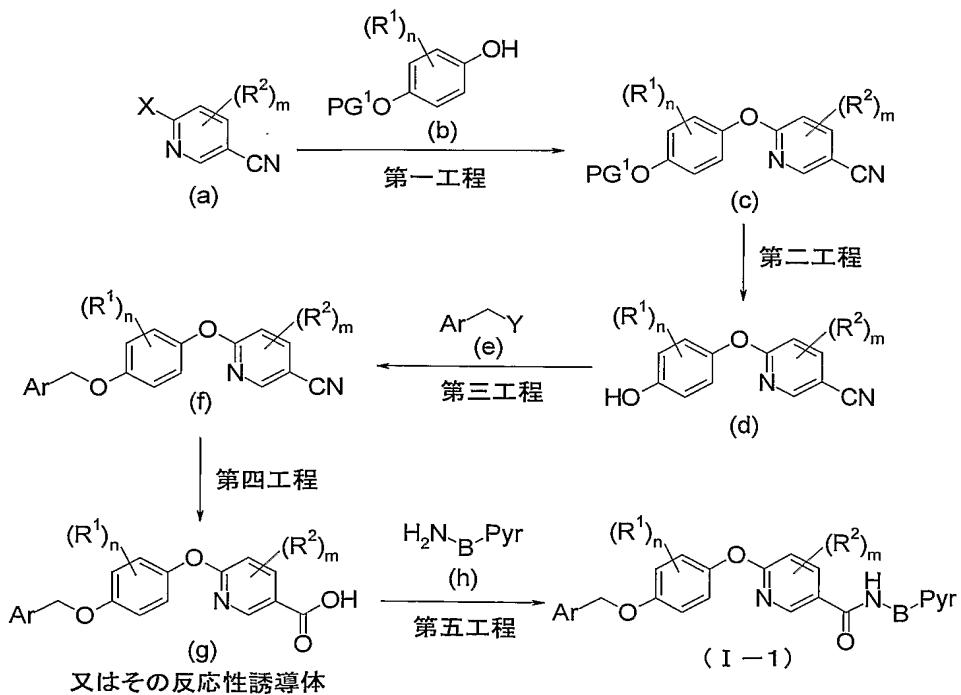
また、本発明の化合物は、酸付加塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学上許容されうる塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。さらに、本発明は、本発明化合物及びその製薬学上許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含する。なお、本発明の化合物には、生体内において代謝されて前記一般式(I)を有する化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5, 2157-2161, 1985. や、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 卷 分子設計 163-198 に記載され

ている基が挙げられる。

製造法

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製造法を例示する。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基、即ち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。かかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基として例えば水酸基やカルボニル基、アミノ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」(以下、「PGOS」という。) に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

(第一製法)



(式中、Ar、B、Pyr、R¹、R²、n及びmは前述の意味を示す。Xは脱離基を、PG¹はフェノール性水酸基の保護基を、Yは脱離基若しくは水酸基を示す。以下同様。)

本製法は、式(g)で示される保護されていてもよいニコチン酸誘導体又はその反応性誘導体と、式(h)で示される保護されていてもよいアミン誘導体又はその塩とを常法によりアミド化し、必要により保護基を除去することにより本発明化合物(I-1)を製造する方法である。

第五工程において、化合物(g)の反応性誘導体としては、メチルエステル、エチルエステル、tert-ブチルエステル等の通常のエステル；酸クロリド、酸プロミド等の酸ハライド；酸アジド；N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、p-ニトロフェノールやN-ヒドロキシスクシンイミド等との活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物が挙げられる。

また、化合物(g)を遊離酸で反応させると、あるいは活性エステルや酸ハライドを単離せずに反応させると等は、ジシクロヘキシリカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等の縮合剤を使用するのが好適である。

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤によっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等のエーテル類；酢酸エチル(EtOAc)等のエステル類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)やジメチルスルホキシド(DMSO)等の反応に不活性な有機溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下、あるいは室温乃至加熱下に行われる。

なお、反応に際して、化合物(g)若しくは化合物(h)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジン等の塩基の存在下に反応

させるのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、ピリジン塩酸塩、ピリジン p-トルエンスルホン酸塩、N,N-ジメチルアニリン塩酸塩等の弱塩基と強酸からなる塩を用いてもよい。ピリジンは溶媒とすることもできる。

特に、アセトニトリル、DMF 等の溶媒中、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等の塩基を用いて、又はピリジンを溶媒として用いて反応させるのが好適である。

第五工程に用いられる原料化合物 (g) は、上記反応式で示されるように、式 (a) で示される 2 位に脱離基を有するニコチノニトリル誘導体の 2 位を、式 (b) で示される一方の水酸基が保護されているジヒドロキノン誘導体で置換することにより式 (c) で示されるフェノキシニコチノニトリル誘導体とし(第一工程)、脱保護反応(第二工程)、フェノール性水酸基の求核置換反応(第三工程)、加水分解反応(第四工程)を経ることにより製造することができる。

第一工程の置換反応は、無溶媒で、あるいは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、DMSO、エステル類、アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒、又はメタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、2-プロパノール等のアルコール系溶媒中、化合物 (a) と化合物 (b) とを等モル乃至一方を過剰量用い、室温乃至加熱還流下に行うことができる。化合物によっては、有機塩基(好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン)又は金属塩塩基(好ましくは、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム)の存在下に行うのが有利な場合がある。

脱離基を示す X としては、ハロゲン、メチルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、メチルスルファンール、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ等が挙げられ、好ましくはハロゲン、メチルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシである。

第二工程の脱保護反応は、化合物 (c) の保護基の種類に応じて、PGOS に記

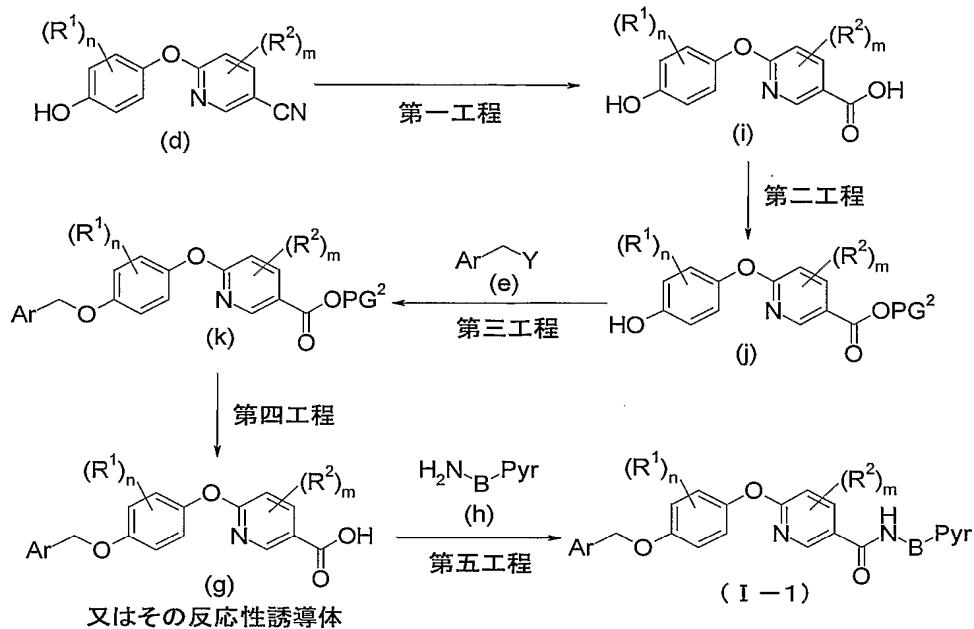
載の反応条件を適宜用いればよい。また、その他の方法として、例えば、ベンジルエーテル保護体において、トリフルオロ酢酸等の強酸性溶液中、ペンタメチルベンゼンを作用させて脱保護する方法が挙げられる。

第三工程のフェノール性水酸基の求核置換反応は、式 (d) で示されるフェノール誘導体の、式 (e) で示される Y を有する化合物に対する求核置換反応である。Y が脱離基、例えばハロゲン、メチルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、メチルスルファニル、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ等を示す場合には、通常の O-アルキル化反応を用いることができる。好ましくは、アセトニトリル、DMF、DMSO、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、化合物 (d) と化合物 (e) を等モル乃至一方を過剰量用い、冷却下、冷却乃至室温下、あるいは室温乃至加熱下に、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下に行うことができる。

また、Y が水酸基を示す場合には、エーテル類、DMF、N-メチルピロリドン等の非プロトン性の反応に不活性な溶媒中、トリフェニルホスフィン等の有機ホスフィン、及びアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等のアゾジカルボン酸ジアルキルの存在下、光延反応条件下にて行うことができる (Synthesis, 1981, pp1)。

第四工程の加水分解反応は、シアノ基を加水分解してカルボキシル基に変換する反応であればいずれの反応でも用いることができるが、式 (f) で示されるフェノキシニコチノニトリル誘導体の他の官能基の性質を考慮して反応条件を選択する必要がある。好ましくは、水、アルコール系溶媒若しくはエーテル類又はそれらの混合溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下、あるいは室温乃至加熱下に、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の強塩基を作用させる方法を挙げることができる。

(第二製法)



(式中、PG²はカルボキシル基の保護基を示す。以下同様。)

また、第一製法で用いられる原料化合物 (g) は、上記反応式で示されるように、化合物 (d) に対して、加水分解反応（第一工程）、カルボキシル基の保護反応（第二工程）、フェノール性水酸基の求核置換反応（第三工程）、脱保護反応（第四工程）を経ることにより製造することもできる。

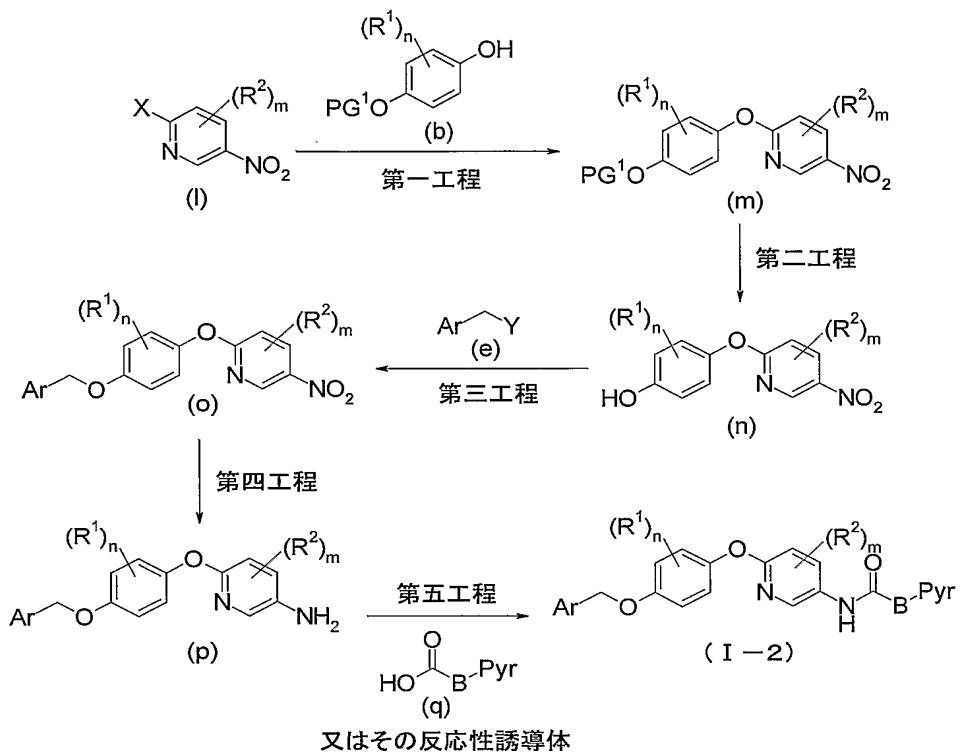
第一工程の加水分解反応は、第一製法第四工程に準じて行うことができる。

第二工程のカルボキシル基の保護反応は、PGOS に記載のカルボキシル基の保護反応を適宜用いることができる。好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のアルコキシカルボニル基として保護する方法を挙げることができ、PGOS に記載の方法に準じて行うことができる。

第三工程のフェノール性水酸基の求核置換反応は、第一製法第三工程に準じて行うことができる。

第四工程の脱保護反応は、化合物 (k) の保護基の種類に応じて、PGOS に記載の反応条件を適宜用いることができる。

(第三製法)



本製法は、式 (p) で示される保護されていてもよい 5-アミノピリジン誘導体又はその塩と、式 (q) で示される保護されていてもよいカルボン酸誘導体又はその反応性誘導体とを常法によりアミド化し、必要により保護基を除去することにより本発明化合物 (I-2) を製造する方法である。

第五工程において、化合物 (q) の反応性誘導体としては、前述のものが挙げられ、好ましくは酸ハライドである。また、本工程は、第一製法第五工程に準じて行うことができる。

第五工程に用いられる原料化合物 (p) は、上記反応式で示されるように、式 (l) で示される 2 位に脱離基を有する 5-ニトロピリジン誘導体の 2 位を、式 (b) で示される一方の水酸基が保護されているジヒドロキノン誘導体で置換することにより式 (m) で示される 5-ニトロ-2-フェノキシピリジン誘導体とし (第一工程)、脱保護反応 (第二工程)、フェノール性水酸基の求核置換反応 (第三工程)、還元反応 (第四工程) を経ることにより製造することができる。

第一工程の置換反応は、第一製法第一工程に準じて行うことができる。

第二工程の脱保護反応は、第一製法第二工程に準じて行うことができる。

第三工程のフェノール性水酸基の求核置換反応は、第一製法第三工程に準じて行うことができる。

第四工程の還元反応は、ニトロ基を還元してアミノ基に変換する反応であればいずれの反応でも用いることができるが、式 (o) で示される 5-ニトロ-2-フェノキシピリジン誘導体の他の官能基の性質を考慮して反応条件を選択する必要がある。好ましくは、水、アルコール系溶媒若しくはエーテル類又はそれらの混合溶媒中、室温乃至加熱下に、塩化アンモニウム等のアンモニウム塩存在下、還元鉄、二塩化スズ等の還元性を有する金属を作用させる方法を挙げることができる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施しその塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して常法により単離できる。例えばラセミ化合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法などの一般的なラセミ体分割法により、光学的に純粹な異性体に導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィーなどにより分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明の化合物及びその塩は forward mode に対して reverse mode 選択的な $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害作用を有する。即ち、虚血／再灌流障害、心不全、腎不全、不整脈時に引き起こされる Ca^{2+} 過剰流入を阻害する作用を有する。

従って、本発明化合物はこれらの作用に基づき、細胞内 Ca^{2+} 過剰流入抑制作用により、心筋梗塞、狭心症、心不全、高血圧、末梢動脈閉塞症、上室性不整脈、心室性不整脈、脳梗塞、糖尿病、血栓症、急性期及び慢性期の腎疾患、急性腎不全、慢性腎不全、糖尿病性腎症、骨粗鬆症の予防及び／又は治療、並びに、血栓溶解療法、血管形成術、冠動脈バイパス手術及び臓器移植施行時の細胞保護に有用である。

本発明化合物の薬理作用は以下の試験方法により確認された。

(1) $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害試験

文献 (Iwamoto, J. Biol. Chem. 1996, 271, pp22391) 記載の方法に準じて NCX 1.1 の高発現細胞を調整し、前記文献記載の方法に準じて、被験化合物の reverse mode 阻害活性を測定した。NCX 1.1 発現細胞に 1 mM ウワバイン、10 μM モネンシンを含む 10 mM Tris / HEPES 緩衝液 (146 mM Na^+ , pH 7.4) を加え、37 °C で 30 分間インキュベーションした。目的濃度の被験化合物若しくは溶媒、及び 0.1-4 mM (55.5 kBq / ml) の $^{45}\text{CaCl}_2$ 、1 mM ウワバイン、10 μM ベラパミルを含む Na-free 10 mM Tris / HEPES 緩衝液 (pH 7.4) 若しくは 10 mM Tris / HEPES 緩衝液 (146 mM Na^+ , pH 7.4) を加え、10 mM LaCl_3 を含む ice-cold wash 緩衝液で洗浄した。0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液にて細胞を溶解し、放射活性を測定した。Na-free 緩衝液を用いたときの値から 146 mM Na^+ 緩衝液を用いたときの値を差し引いて Ca^{2+} reverse mode 活性とした。

NCX 1.1 発現細胞を用いて、イオノマイシンによる calcium killing assay によって被験化合物の forward mode 阻害活性を測定した。細胞の生死の判別にはクリスタルバイオレットを用いた。この方法によって得られた化合物の阻害活性は、前記文献記載の方法で得られた forward mode 阻害活性値とよく一致した。

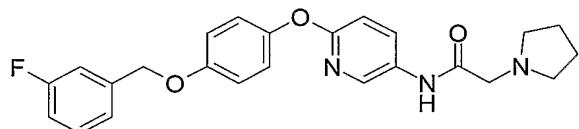
被験化合物は DMSO 溶液とし、その阻害効果は溶媒処置群と比較することにより評価した。これらの試験結果を表 1 に示す。

これらの試験結果を表 1 に示す。

(表 1)

	reverse mode 阻害作用 (IC ₅₀ / μM)	forward mode 阻害作用 (IC ₅₀ / μM)	reverse mode 阻害作用の forward mode 阻害作用に対する 選択性
実施例2	0.12	28	240
実施例7	0.20	100	490
実施例11	0.18	>100	>560
実施例14	0.15	>100	>650
実施例26	0.76	>100	>130
実施例28	0.13	14	110
実施例29	0.22	21	95
実施例41	0.18	7.3	42
対照化合物	0.94	22	23

表中、対照化合物とは、上記特許文献1（日本国特許出願公開特開平11-92454号公報）の実施例24に開示されている化合物であり、構造は以下に示すとおりである。



以上の結果から、本発明化合物はNa⁺/Ca²⁺交換体阻害活性を有し、さらにforward modeに対する高いreverse modeの選択性を有するため、正常心機能や全身循環動態に影響の極めて小さい、新規な虚血／再灌流障害、心不全、腎不全、不整脈の治療薬及び／又は予防薬として有用であることが示された。

(2) ラット経口投与試験

24時間絶食させた7週齢のS.D.系雄性ラットに、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させた30mg/kgの被験化合物を経口投与した。投与2時間後あるいは8時間後にペントバルビタールナトリウム麻酔下に下大動脈より採血した。3000rpmで15分間遠心分離して得られた血漿画分の一定量を(1)記載のNa⁺/Ca²⁺交換体reverse mode阻害試験の系に添加し、reverse mode阻害率を測定

した。各被験化合物の経口投与 2 及び 8 時間後の血漿画分の reverse mode 阻害率を用いて経時変化曲線（投与 0、2、8 時間後の計 3 点）を作成し、曲線から阻害率下面積（AUC）を求めた。

これらの試験結果を表 2 に示す。

(表 2)

	阻害率下面積 / % hr		阻害率下面積 / % hr
実施例2	446	実施例25	314
実施例9	486	実施例28	415
実施例13	451	実施例37	483
実施例21	623	実施例39	409
実施例23	435	対照化合物	47

表中、対照化合物とは、上記特許文献 1（日本国特許出願公開特開平 11-92454 号公報）の実施例 24 に開示されている化合物であり、表 1 における対照化合物と同一の化合物である。

以上の結果から、本発明化合物が良好な経口活性を有することが確認された。特に、対照化合物と比較し、経口活性が大幅に向上したことは極めて意外であり、これは本発明化合物の特徴である、フェノキシピリジンのピリジン環 3 位に、アミド結合又はアミド結合-低級アルキレンを介してピリジルが置換していることにより達成されたものと考えられる。

（3）糖尿病性早期腎症モデルに対する効果

本発明化合物のストレプトゾトシン（STZ）誘発糖尿病性早期腎症モデルに対する効果について検討した。

8 週齢の Wistar 系雄性ラット（日本チャールス・リバー）に STZ 50 mg/kg をペントバルビタールナトリウム麻酔下に静脈内投与し、糖尿病を惹起した。STZ 投与翌日より、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させた 30 mg/kg の被験化合物を 1 日 2 回 3 週間経口投与した。対照化合物として、リシノプリル 10 mg/kg を 1 日 1 回 3 週間経口投与した。STZ 投与後翌日より 3 週目に 24 時間採尿を行い、尿中アルブミン含量を測定した。

これらの試験結果を表3に示す。なお、数値は平均値±標準偏差（各群における個体数11～14）で示し、表中「*」は、Vehicle群に対し危険率5%における検定で有意差を有することを示す。

(表3)

試験群	尿中アルブミン含量(mg/day)	
擬手術群	725.8	± 113.2
Vehicle群	4404.5	± 1208.1
実施例2投与群	1678.7	± 406.9*
リシノプリル投与群	2446.7	± 489.1

以上の結果から、本発明化合物は糖尿病性早期腎症モデルにおいて優れた尿中アルブミン漏出抑制効果を有し、腎疾患の治療に有用であることが確認された。

本発明の医薬は、一般式(I)で示される本発明化合物の1種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、静注、筋注等の注射剤、又は坐剤、経鼻、経粘膜、経皮などによる非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1つ以上の活性物質が、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従つて、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤、纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤等を含有してもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は

胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、例えばラクトースのような安定剤、例えばグルタミン酸やアスパラギン酸のような溶解補助剤等のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重あたり約 0.0001～50 mg/kg、好ましくは約 0.001～10 mg/kg が適当で、さらに好ましくは 0.01～1 mg/kg が適当であり、これを 1 回であるいは 2 乃至 4 回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は体重あたり約 0.0001～1 mg/kg、好ましくは約 0.0001～0.1 mg/kg が適当で、1 日 1 回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化

合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

参考例 1

4-ベンジルオキシフェノール 3.00 g を DMF 20 ml に溶解し、これにカリウム tert-ブトキシド 2.02 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 2-クロロ-5-シアノピリジン 2.18 g を加え、100 °C にて 2 時間攪拌した。反応液を冷却後、氷水に注いで析出した結晶を濾取し、水で洗浄して、2-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]-5-シアノピリジン 4.47 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 303.

参考例 2

参考例 1 の化合物 4.46 g をトリフルオロ酢酸 30 ml に溶解し、これにペンタメチルベンゼン 6.56 g を加え、室温にて 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水とクロロホルムを加え、析出した結晶を濾取し、水とクロロホルムで洗浄して、5-シアノ-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)ピリジン 2.61 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 213.

参考例 3

参考例 2 の化合物 1.06 g をアセトニトリル 15 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 0.760 g、3-フルオロベンジルブロミド 0.644 ml を加え、80 °C にて 3 時間攪拌した。反応液を冷却後、クロロホルムと水を加え分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を EtOH から再結晶し、5-シアノ-2-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン 1.42 g を得た。

得られた 5-シアノ-2-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン 1.40 g を EtOH 15 ml に懸濁し、これに 5M 水酸化ナトリウム水溶液 (NaOHaq) 8.7 ml を加え、100 °C にて 4 時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧下濃縮した。得られた残渣に 2M 塩酸水溶液 (HClaq) を加えて液性を酸性とし、析出した結晶を濾取し、水で洗浄して、6-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコ

チン酸 1.51 g を得た。

以下、上記参考例 3 の方法と同様にして表 3 に示す参考例 4～15 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

なお、表中の記号は以下の意味を示す（以下同様。）。

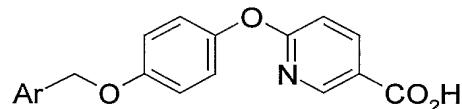
Rf : 参考例番号、Ex : 実施例番号、

Salt : 塩（HCl : 塩酸塩、無記載 : フリート体。）、

Data : 物理化学的データ（MS : FAB-MS(M+H)⁺、NMR : (CH₃)₄Si を内部標準とし、特に記載がない場合は DMSO-d₆ を測定溶媒とする ¹H-NMR におけるピークの δ (ppm)。）、

Ar : 一般式中の置換基（Me : メチル、Et : エチル、Ph : フェニル、nitro : ニトロ、cyano : シアノ、Py : ピリジル、di : ジ、tri : トリ。置換基の前の数字は置換位置を示し、従って、例えば 3,5-diF-Ph は 3,5-ジフルオロフェニルを、2-N(Me)H-4-Py は 2-メチルアミノピリジン-4-イルを、2-NH₂-6-Me-5-Py は 2-アミノ-6-メチルピリジン-5-イルを示す。）。

（表 3）



Rf	Ar	Data	Rf	Ar	Data
3	3-F-Ph	MS:340.	10	3,5-diF-Ph	MS:358.
4	Ph	MS:322.	11	3,4-diF-Ph	MS:358.
5	2-F-Ph	MS:340.	12	3-Cl-Ph	MS:356.
6	4-F-Ph	MS:340.	13	2-Me-Ph	MS:336.
7	2,6-diF-Ph	MS:358.	14	3-Me-Ph	MS:336.
8	2,5-diF-Ph	MS:358.	15	4-Me-Ph	MS:336.
9	2,4-diF-Ph	MS:358.			

参考例 16

参考例 2 の化合物 2.12 g を EtOH 20 ml に懸濁し、これに 5M NaOHaq 20.0 ml を加え、100 °C にて 1 時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧下濃縮した。得られた残渣に 2M HClaq を加えて液性を酸性とし、析出した結晶を濾取し、水で洗浄して、6-(4-ヒドロキシフェノキシ)ニコチニ酸 2.18 g を得た。

MeOH 30 ml を-70°Cにて冷却した後、これに塩化チオニル 3.44 ml を滴下した。反応液を-70 °Cにて 10 分間攪拌した後、先に得られた 6-(4-ヒドロキシフェノキシ)ニコチン酸 2.18 g を加え、室温にて 13 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて液性を中性とした。反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を EtOAc-ヘキサンから再結晶し、メチル 6-(4-ヒドロキシフェノキシ)ニコチナート 1.50 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 246.

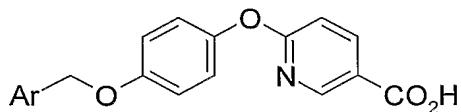
参考例 1 7

参考例 1 6 の化合物 0.490 g をアセトニトリル 10 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 0.553 g、3-ニトロベンジルブロミド 0.518 g を加え、80 °Cにて 5 時間攪拌した。反応液を冷却後、クロロホルムと水を加え分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を EtOH から再結晶し、メチル 6-{4-[(3-ニトロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチナート 0.900 g を得た。

得られたメチル 6-{4-[(3-ニトロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチナート 0.900 g を MeOH 5 ml と THF 5 ml に溶解し、これに 1M NaOHaq 4.0 ml を加え、50 °Cにて 1 時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧下濃縮した。得られた残渣に 1M HClaq を加えて液性を酸性とし、析出した結晶を濾取し、水で洗浄した。得られた結晶を EtOH から再結晶し、6-{4-[(3-ニトロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチナート 0.470 g を得た。

以下、上記参考例 1 7 の方法と同様にして表 4 に示す参考例 1 8～21 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

(表4)



Rf	Ar	Data
17	3-nitro-Ph	MS:367.
18	4-nitro-Ph	MS:367.
19	3-cyano-Ph	MS:347.
20	4-cyano-Ph	MS:347.
21	3-CF ₃ -Ph	MS:390.

参考例2 2

参考例1 6 の化合物 0.736 g を THF 10 ml に溶解し、これにトリフェニルホスフィン 1.57 g を加え、氷冷下、チオフェン-3-メタノール 0.685 g 及びジエチルアゾジカルボキシラート 0.945 ml の THF 溶液 10 ml を滴下し、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に EtOAc と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-EtOAc (4:1) で溶出し、メチル 6-{4-[(チオフェン-3-イル)メトキシ]フェノキシ}ニコチナート 1.03 g を得た。

得られたメチル 6-{4-[(チオフェン-3-イル)メトキシ]フェノキシ}ニコチナート 1.02 g を THF 10 ml に溶解し、これに MeOH 0.179 ml 及び 1M NaOHaq 4.4 ml を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液減圧下濃縮した後、得られた残渣に 1M HClaq を加えて液性を酸性とし、析出した結晶を濾取し、水で洗浄した。得られた結晶を EtOH から再結晶し、6-{4-[(チオフェン-3-イル)メトキシ]フェノキシ}ニコチン酸 0.792 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 328.

参考例2 3

2-フルオロ-4-ヒドロキシアセトフェノン 0.771 g を DMF 15 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 1.04 g 及び 2-クロロ-5-シアノピリジン 0.762 g を加え、80 °C にて 2 時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注いで析出した結晶を濾取し、水で洗浄

して、4-[(5-シアノピリジン-2-イル)オキシ]-2-フルオロアセトフェノン 0.968 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 257.

参考例 2 4

参考例 2 3 の化合物 0.950 g をクロロホルム 15 ml に溶解し、これにメタクロロ過安息香酸 (mCPBA) 1.37 g を加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液に mCPBA 2.29 g を加え、室温にてさらに 6 日間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液に氷冷下、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、氷冷下で 1 時間攪拌した。反応液を分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、4-[(5-シアノピリジン-2-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル アセタートを得た。

得られた 4-[(5-シアノピリジン-2-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル アセタートを MeOH 10 ml 及び THF 10 ml に溶解し、1M NaOHaq 5.6ml を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に 1M HClaq を加えて液性を酸性とし EtOAc と水を加えて分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-EtOAc (2:1) で溶出し、5-シアノ-2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェノキシ)ピリジン 0.444 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 231.

参考例 2 5

参考例 2 4 の化合物 0.430g を参考例 3 の方法と同様にして 6-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]-3-フルオロフェノキシ}ニコチン酸 0.422 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 358.

参考例 2 6

2-クロロ-5-ニトロピリジン 19.8 g を参考例 1 の方法と同様にして、2-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]-5-ニトロピリジン 35.0 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 323.

参考例 2 7

2-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]-5-ニトロピリジン 1.20 g を参考例 2 の方法と同様にして、5-ニトロ-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)ピリジン 0.61 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 233.

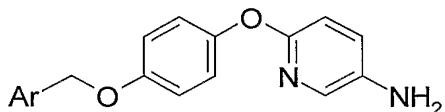
参考例 2 8

2-(4-ヒドロキシフェニル)-5-ニトロピリジン 5.81 g をアセトニトリル 60 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 5.18 g、3-フルオロベンジルブロミド 3.37 ml を加え、80 °Cにて 2 時間攪拌した。反応液を冷却後、クロロホルムと水を加え分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を EtOH から再結晶し、2-{4-[3-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ}-5-ニトロピリジン 8.07 g を得た。

得られた 2-{4-[3-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ}-5-ニトロピリジン 8.07 g を EtOH 100 ml に懸濁し、これに鉄 6.62 g 及び塩化アンモニウム 2.54 g の水溶液 10 ml を加え、90 °Cにて 3 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム 2.54 g の水溶液 10 ml を加え、90 °Cにてさらに 1 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムと NaOHaq を加え分液操作を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-MeOH (24:1) で溶出し、5-アミノ-2-{4-[3-フルオロベンジル]オキシ}フェノキシ}ピリジン 6.85 g を得た。

以下、上記参考例 2 8 の方法と同様にして表 5 に示す参考例 2 9～4 5 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

(表 5)



Rf (Salt)	Ar	Data	Rf (Salt)	Ar	Data
28	3-F-Ph	MS:311.	37 (HCl)	2-Cl-Ph	MS:327.
29	Ph	MS:293.	38	3-Cl-Ph	MS:327.
30	2-F-Ph	MS:311.	39	4-Cl-Ph	MS:327.
31	4-F-Ph	MS:311.	40	2-Me-Ph	MS:307.
32	2,6-diF-Ph	MS:329.	41	3-Me-Ph	MS:307.
33 (HCl)	2,5-diF-Ph	MS:329.	42	4-Me-Ph	MS:307.
34	2,4-diF-Ph	MS:329.	43	2-cyano-Ph	MS:318.
35 (HCl)	3,5-diF-Ph	MS:329.	44	3-cyano-Ph	MS:318.
36 (HCl)	3,4-diF-Ph	MS:329.	45	4-cyano-Ph	MS:318.

参考例 4 6

2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-5-ニトロピリジン 0.464 g を THF 10 ml に溶解し、これにトリフェニルホスフィン 0.787 g を加え、氷冷下、チオフェン-3-メタノール 0.343 g 及びジエチルアゾジカルボキシラート 0.472 ml の THF 溶液 5 ml を滴下し、室温にて 23 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣を MeOH から再結晶し、5-ニトロ-2-{4-[(チオフェン-3-イル)メトキシ]フェノキシ}ピリジン 0.604 g を得た。

得られた 5-ニトロ-2-{4-[(チオフェン-3-イル)メトキシ]フェノキシ}ピリジン 0.835 g を EtOH 20 ml に懸濁し、これに鉄 0.710 g 及び塩化アンモニウム 0.272 g の水溶液 2 ml を加え、90 °C にて 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムと NaOHaq を加え分液操作を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサン-EtOAc から再結晶し、5-アミノ-2-{4-[(チオフェン-3-イル)メトキシ]フェノキシ}ピリジン 0.490 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 318.

参考例 4 7

MeOH 15 ml に 10%パラジウム担持炭素を 0.30 g 加えた後、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-5-ニトロピリジン 6.40 g の EtOAc 溶液 20 ml を加え、水素雰囲気下、室温にて 7 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下濃縮し、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)ピリジン 5.53 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 203.

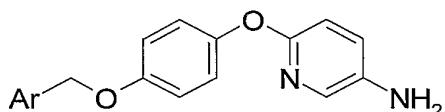
参考例 4 8

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)ピリジン 1.50 g を DMF 20 ml に溶解し、これに氷冷下、カリウム tert-ブトキシド 0.999 g を加え、続いて 2-ニトロベンジルブロミド 1.60 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水と EtOAc を加え分液操作を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-MeOH (100:3) で溶出し、5-アミノ-2-{(2-ニトロベンジル)オキシ}フェノキシ)ピリジン 1.86 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 338.

以下、上記参考例 4 8 の方法と同様にして表 6 に示す参考例 4 9～5 0 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

(表 6)



Rf	Ar	Data
48	2-nitro-Ph	MS:338.
49	3-nitro-Ph	MS:338.
50	4-nitro-Ph	MS:338.

参考例 5 1

2-クロロ-5-ニトロピリジン 1.66 g を参考例 2 3 の方法と同様にして、2-フルオロ-4-[(5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ]アセトフェノン 2.65 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 277.

参考例 5 2

4-[(5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ]-2-フルオロアセトフェノン 2.61 g を参考例 2 4 の方法と同様にして、2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェノキシ)-5-ニトロピリジン 1.47 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 251.

参考例 5 3

2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェノキシ)-5-ニトロピリジン 0.500 g を参考例 2 8 の方法と同様にして 5-アミノ-2-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]-3-フルオロフェノキシ}ピリジン 0.515 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 329.

参考例 5 4

2-クロロイソニコチニ酸 8.67 g とアンモニア水 76.5 ml をスチール封管中 240 °C にて 24 時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧下濃縮して、2-アミノイソニコチニ酸を得た。得られた 2-アミノイソニコチニ酸を MeOH 100 ml に溶解し、これに氷冷下、濃硫酸 10.0 ml を加え、加熱環流下、18 時間攪拌した。反応液を冷却後、約半量になるまで減圧下濃縮した。反応液に 2M 炭酸ナトリウム水溶液を加えて液性を塩基性とし、クロロホルムにて抽出操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に EtOAc とジエチルエーテルを加え、析出した沈殿を濾取して、メチル 2-アミノイソニコチナート 6.30 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 153.

参考例 5 5

参考例 5 4 の化合物 5.97 g を tert-ブタノール 55ml に懸濁し、これにジ tert-ブチル ジカルボナート 10.3 g を加え、60 °C にて 24 時間攪拌した。反応液を冷却後、析出した結晶を濾取して、メチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]イソニコチナート 8.62 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 253.

参考例 5 6

参考例 5 5 の化合物 8.83 g を EtOH 140 ml に懸濁し、これに氷冷下、塩化カルシウム 5.83 g 及び水素化ホウ素ナトリウム 3.97 g を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水及び 2-ブタノンを加え、不溶物を濾去した。濾液に飽和食塩水を加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-MeOH (24:1) で溶出し、tert-ブチル [4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]カルバマート 6.95 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 225.

参考例 5 7

参考例 5 6 の化合物 6.95 g を THF 70 ml に溶解し、これに氷冷下、トリエチルアミン 5.18 ml 及びメタンスルホニルクロリド 2.64 ml の THF 溶液を滴下し、室温にて 15 分間攪拌した。反応液に EtOAc と水を加えて分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して、tert-ブチル [4-(メタンスルホニロキシメチル)ピリジン-2-イル]カルバマートを得た。

得られた tert-ブチル [4-(メタンスルホニロキシメチル)ピリジン-2-イル]カルバマートを DMF 100 ml に溶解し、これにフタルイミドカリウム 6.32 g を加え、50 °C にて 30 分間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて析出した結晶を濾取出して、tert-ブチル {4-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]ピリジン-2-イル}カルバマート 10.4 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 354.

参考例 5 8

参考例 5 7 の化合物 10.4 g を MeOH 100 ml 及びクロロホルム 30 ml に溶解し、これにヒドラジン一水和物 7.17 ml を加え、室温にて 16 時間攪拌した。析出した不溶物を濾去し、濾液にクロロホルムと 0.5M NaOHaq を加えて分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。

得られた残渣を EtOH-水から再結晶して、tert-ブチル [4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル]カルバマート 5.77 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 224.

参考例 5 9

参考例 5 8 の化合物 5.77 g を 1,4-ジオキサン 40 ml に溶解し、これに氷冷下、濃塩酸 21.5 ml を加え、室温にて 8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に 95%EtOH 水溶液を加え、加熱環流下 10 分間攪拌した。反応液を冷却後、結晶を濾取して、2-アミノ-4-(アミノメチル)ピリジンニ塩酸塩 4.85 g を得た。

FAB-MS(M+H)⁺ ; 124.

実施例 1

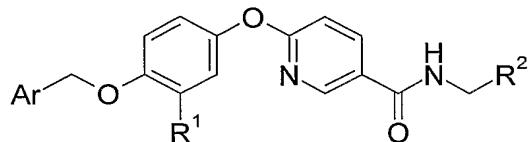
4-アミノメチルピリジン 1.41 g を THF 60 ml に溶解し、これに氷冷下、6-{4-[3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチン酸 4.63 g、1-ヒドロキシベンゾトリニアゾール 0.878 g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.74 g を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に EtOAc と NaOHaq を加え分液操作を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-MeOH (23:2) で溶出し、溶出部を減圧下濃縮した。得られた残渣を EtOAc 50 ml に溶解し、これに氷冷下、4M HCl-EtOAc 溶液 3.58 ml を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣を EtOAc-EtOH から再結晶し、6-{4-[3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}-N-[(ピリジン-4-イル)メチル]ニコチニアミド塩酸塩 5.17 g を得た。

以下、上記実施例 1 の方法と同様にして表 7 に示す実施例 2 ~ 25 を、対応する原料を使用して製造した。

なお、表中の記号は以下の意味を示す（以下同様。）。

R¹、R² : 一般式中の置換基 (The : チエニル。置換基の前の数字は置換位置を示し、従って、例えば 3-The はチオフェン-3-イルを示す。)。

(表 7)



Ex (Salt)	Ar R ¹ R ²	Data
1 (HCl)	Ar: 3-F-Ph R¹: H R²: 4-Py	NMR: 4.74 (2H,d), 5.16 (2H,s), 7.07-7.13 (5H,m), 7.15-7.20 (1H,m), 7.29-7.33 (2H,m), 7.43-7.49 (1H,m), 7.96 (2H,d), 8.34 (1H,dd), 8.71 (1H,d), 8.84 (2H,d), 9.57 (1H,t). MS: 430.
2	Ar: 3-F-Ph R¹: H R²: 2-NH ₂ -4-Py	NMR: 4.33 (2H,d), 5.15 (2H,s), 5.85 (2H,brs), 6.34 (1H,s), 6.40-6.41 (1H,m), 7.06-7.13 (5H,m), 7.15-7.20 (1H,m), 7.29-7.32 (2H,m), 7.43-7.49 (1H,m), 7.81 (1H,d), 8.27 (1H,dd), 8.65 (1H,d), 9.05 (1H,t). MS: 445.
3	Ar: 3-F-Ph R¹: H R²: 2-N(Me)H-4-Py	MS: 459.
4	Ar: 3-F-Ph R¹: H R²: 2-N(Et)H-4-Py	MS: 473.
5	Ar: 3-F-Ph R¹: H R²: 2-NH ₂ -5-Py	MS: 445.
6 (HCl)	Ar: 3-F-Ph R¹: H R²: 2-NH ₂ -6-Me-5-Py	MS: 459.
7	Ar: Ph R¹: H R²: 2-NH ₂ -4-Py	NMR: 4.33 (2H,d), 5.12 (2H,s), 5.84 (2H,brs), 6.34 (1H,s), 6.40-6.41 (1H,m), 7.05-7.12 (5H,m), 7.32-7.48 (5H,m), 7.81 (1H,d), 8.27 (1H,dd), 8.65 (1H,d), 9.05 (1H,t). MS: 427.
8	Ar: 2-F-Ph R¹: H R²: 2-NH ₂ -4-Py	MS: 445.
9	Ar: 4-F-Ph R¹: H R²: 2-NH ₂ -4-Py	NMR: 4.34 (2H,d), 5.10 (2H,s), 5.98 (2H,brs), 6.37 (1H,s), 6.43-6.44 (1H,m), 7.05-7.12 (5H,m), 7.21-7.26 (2H,m), 7.51-7.54 (2H,m), 7.81 (1H,d), 8.27 (1H,dd), 8.65 (1H,d), 9.07 (1H,t). MS: 445.

(表 7 続き)

Ex (Salt)	Ar R ¹ R ²	Data
10	Ar:2,6-diF-Ph R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	MS:463.
11	Ar:2,5-diF-Ph R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	MS:463.
12	Ar:2,4-diF-Ph R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	NMR:4.33 (2H,d), 5.12 (2H,s), 5.82-5.84 (2H,m), 6.34 (1H,s), 6.40-6.42 (1H,m), 7.06-7.17 (6H,m), 7.29-7.35 (1H,m), 7.62-7.68 (1H,m), 7.81 (1H,d), 8.27 (1H,dd), 8.65 (1H,d), 9.05 (1H,t). MS:463.
13	Ar:3,5-diF-Ph R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	NMR:4.33 (2H,d), 5.12 (2H,s), 5.87 (2H,brs), 6.35 (1H,s), 6.41-6.42 (1H,m), 7.06-7.14 (5H,m), 7.19-7.23 (1H,m), 7.81 (1H,d), 8.27 (1H,dd), 8.65 (1H,d), 9.05 (1H,t). MS:463.
14	Ar:3,4-diF-Ph R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	NMR:4.40 (2H,d), 5.11 (2H,s), 6.56 (1H,s), 6.59-6.60 (1H,m), 6.80 (2H,brs), 7.06-7.14 (5H,m), 7.32-7.36 (1H,m), 7.44-7.58 (2H,m), 7.85 (1H,d), 8.29 (1H,dd), 8.66 (1H,d), 9.19 (1H,t). MS:445.
15	Ar:3-Cl-Ph R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	MS:461.
16	Ar:2-Me-Ph R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	MS:441.
17	Ar:3-Me-Ph R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	MS:441.
18	Ar:4-Me-Ph R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	MS:441.
19	Ar:3-nitro-Ph R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	NMR:4.33 (2H,d), 5.29 (2H,s), 5.84 (2H,brs), 6.34 (1H,s), 6.40-6.42 (1H,m), 7.06-7.15 (5H,m), 7.73 (1H,t), 7.81 (1H,d), 7.95 (1H,d), 8.21 (1H,dd), 8.27 (1H,dd), 8.33-8.34(1H,m), 8.64 (1H,d), 9.05 (1H,t). MS:472.

(表 7 続き)

Ex (Salt)	Ar R ¹ R ²	Data
20	Ar:4-nitro-Ph R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	NMR:4.33 (2H,d), 5.31 (2H,s), 5.85 (2H,brs), 6.34 (1H,s), 6.40-6.41 (1H,m), 7.06-7.14 (5H,m), 7.75 (2H,d), 7.81 (1H,d), 8.26-8.29 (3H,m), 8.64 (1H,d), 9.06 (1H,t). MS:472.
21	Ar:3-cyano-Ph R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	NMR:4.33 (2H,d), 5.19 (2H,s), 5.84 (2H,brs), 6.34 (1H,s), 6.40-6.42 (1H,m), 7.06-7.14 (5H,m), 7.64 (1H,t), 7.80-7.84 (2H,m), 7.94 (1H,s), 8.27 (1H,dd), 8.33-8.34(1H,m), 8.65 (1H,d), 9.05 (1H,t). MS:452.
22	Ar:4-cyano-Ph R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	NMR:4.33 (2H,d), 5.25 (2H,s), 5.85 (2H,brs), 6.34 (1H,s), 6.40-6.42 (1H,m), 7.06-7.13 (5H,m), 7.67 (2H,d), 7.81 (1H,d), 7.89 (2H,d), 8.27 (1H,dd), 8.64 (1H,d), 9.06 (1H,t). MS:452.
23	Ar:3-CF ₃ -Ph R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	NMR:4.33 (2H,d), 5.24 (2H,s), 5.85 (2H,brs), 6.34 (1H,s), 6.40-6.42 (1H,m), 7.06-7.14 (5H,m), 7.64-7.73 (2H,m), 7.79-7.84 (2H,m), 7.94 (1H,s), 8.27 (1H,dd), 8.65 (1H,d), 9.06 (1H,t). MS:495.
24	Ar:3-The R ¹ :H R ² :2-NH ₂ -4-Py	MS:433.
25	Ar:3-F-Ph R ¹ :F R ² :2-NH ₂ -4-Py	NMR:4.33 (2H,d), 5.23 (2H,s), 5.84 (2H,brs), 6.34 (1H,s), 6.40-6.42 (1H,m), 6.96-6.99 (1H,m), 7.12 (1H,d), 7.17-7.33 (5H,m), 7.44-7.50 (1H,m), 7.81 (1H,d), 8.29 (1H,dd), 8.65 (1H,d), 9.07 (1H,t). MS:452.

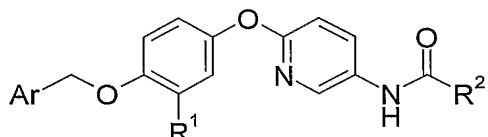
実施例 2 6

5-アミノ-2-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン 0.248 g をクロロホルム 5 ml に溶解し、これに氷冷下、ニコチノイルクロリド塩酸塩 0.157 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液中にニコチノイルクロリド塩酸塩 0.057 g を加え、室温にてさらに 15 時間攪拌した。反応液中に析出した結晶を濾過し、クロロホルムで洗浄した。得られた結晶を EtOH-MeOH から再結晶し、N-(6-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)ニコチンア

ミド塩酸塩 0.273 g を得た。

以下、上記実施例 26 の方法と同様にして表 8 に示す実施例 27～51 を、
対応する原料を使用して製造した。

(表 8)



Ex (Salt)	Ar R ¹ R ²	Data
26 (HCl)	Ar: 3-F-Ph R ¹ : H R ² : 3-Py	NMR: 5.14 (2H,s), 7.02-7.10 (5H,m), 7.15-7.20 (1H,m), 7.29-7.32 (2H,m), 7.43-7.48 (1H,m), 7.87-7.90 (1H,m), 8.22 (1H,dd), 8.52 (1H,d), 8.68-8.71 (1H,m), 8.93 (1H,d), 9.33 (1H,s), 10.94-10.96 (1H,m). MS: 416.
27 (HCl)	Ar: 3-F-Ph R ¹ : H R ² : 2-Me-5-Py	NMR: 2.75 (3H,s), 5.14 (2H,s), 7.02-7.10 (5H,m), 7.14-7.19 (1H,m), 7.29-7.32 (2H,m), 7.43-7.48 (1H,m), 7.87 (1H,d), 8.23 (1H,dd), 8.53 (1H,d), 8.75 (1H,brs), 9.32 (1H,s), 11.04 (1H,s). MS: 430.
28 (HCl)	Ar: 3-F-Ph R ¹ : H R ² : 4-Me-3-Py	NMR: 2.59 (3H,s), 5.14 (2H,s), 7.03-7.09 (5H,m), 7.15-7.19 (1H,m), 7.29-7.32 (2H,m), 7.43-7.48 (1H,m), 7.82 (1H,d), 8.19 (1H,dd), 8.45 (1H,d), 8.78 (1H,brs), 8.98 (1H,s), 10.99 (1H,s). MS: 430.
29 (HCl)	Ar: 3-F-Ph R ¹ : H R ² : 2,4-diMe-5-Py	NMR: 2.58 (3H,s), 2.70 (3H,s), 5.14 (2H,s), 7.02-7.09 (5H,m), 7.15-7.19 (1H,m), 7.29-7.32 (2H,m), 7.43-7.48 (1H,m), 7.79 (1H,s), 8.19 (1H,dd), 8.45 (1H,d), 8.78 (1H,brs), 8.93 (1H,s), 11.02 (1H,s). MS: 444.
30 (HCl)	Ar: Ph R ¹ : H R ² : 4-Me-3-Py	NMR: 2.57 (3H,s), 5.11 (2H,s), 7.00-7.09 (5H,m), 7.32-7.50 (5H,m), 7.77 (1H,d), 8.18 (1H,dd), 8.43 (1H,d), 8.75 (1H,d), 8.94 (1H,s), 10.89 (1H,s). MS: 412.

(表 8 続き)

Ex (Salt)	Ar R ¹ R ²	Data
31 (HCl)	Ar: 2-F-Ph R ¹ : H R ² : 4-Me-3-Py	NMR: 2.55 (3H,s), 5.15 (2H,s), 7.04 (1H,d), 7.07 (4H,s), 7.22-7.30 (2H,m), 7.40-7.47 (1H,m), 7.54-7.62 (1H,m), 7.71 (1H,d), 8.18 (1H,dd), 8.44 (1H,d), 8.72 (1H,d), 8.90 (1H,s), 10.84 (1H,s). MS: 430.
32 (HCl)	Ar: 4-F-Ph R ¹ : H R ² : 4-Me-3-Py	NMR: 2.58 (3H,s), 5.09 (2H,s), 7.02-7.09 (5H,m), 7.20-7.27 (2H,m), 7.45-7.55 (2H,m), 7.79 (1H,d), 8.19 (1H,dd), 8.45 (1H,d), 8.77 (1H,d), 8.96 (1H,s), 10.94 (1H,s). MS: 430.
33 (HCl)	Ar: 2,6-diF-Ph R ¹ : H R ² : 4-Me-3-Py	MS: 448.
34 (HCl)	Ar: 2,5-diF-Ph R ¹ : H R ² : 4-Me-3-Py	NMR: 2.56 (3H,s), 5.14 (2H,s), 7.04 (1H,d), 7.08 (4H,s), 7.23-7.37 (2H,m), 7.41-7.47 (1H,m), 7.74 (1H,d), 8.19 (1H,dd), 8.45 (1H,d), 8.74 (1H,d), 8.93 (1H,s), 10.88 (1H,s). MS: 448.
35 (HCl)	Ar: 2,4-diF-Ph R ¹ : H R ² : 4-Me-3-Py	MS: 448.
36 (HCl)	Ar: 3,5-diF-Ph R ¹ : H R ² : 4-Me-3-Py	NMR: 2.55 (3H,s), 5.16 (2H,s), 7.01-7.10 (5H,m), 7.17-7.24 (3H,m), 7.72 (1H,d), 8.18 (1H,dd), 8.44 (1H,d), 8.73 (1H,d), 8.90 (1H,s), 10.85 (1H,s). MS: 448.
37 (HCl)	Ar: 3,4-diF-Ph R ¹ : H R ² : 4-Me-3-Py	NMR: 2.59 (3H,s), 5.10 (2H,s), 7.01-7.11 (5H,m), 7.31-7.37 (1H,m), 7.43-7.59 (2H,m), 7.82 (1H,d), 8.19 (1H,dd), 8.45 (1H,d), 8.78 (1H,d), 8.98 (1H,s), 10.97 (1H,s). MS: 448.
38 (HCl)	Ar: 2-Cl-Ph R ¹ : H R ² : 4-Me-3-Py	NMR: 2.56 (3H,s), 5.17 (2H,s), 7.04 (1H,d), 7.08 (4H,s), 7.38-7.44 (2H,m), 7.50-7.55 (1H,m), 7.59-7.65 (1H,m), 7.73 (1H,d), 8.19 (1H,dd), 8.44 (1H,d), 8.73 (1H,d), 8.92 (1H,s), 10.86 (1H,s). MS: 446.
39 (HCl)	Ar: 3-Cl-Ph R ¹ : H R ² : 4-Me-3-Py	NMR: 2.61 (3H,s), 5.14 (2H,s), 7.02-7.10 (5H,m), 7.39-7.46 (3H,m), 7.54 (1H,s), 7.86 (1H,d), 8.19 (1H,dd), 8.45 (1H,d), 8.80 (1H,brs), 9.01 (1H,s), 11.01 (1H,s). MS: 446.

(表8 続き)

Ex (Salt)	Ar R ¹ R ²	Data
40 (HCl)	Ar:4-Cl-Ph R ¹ :H R ² :4-Me-3-Py	MS:446.
41 (HCl)	Ar:2-Me-Ph R ¹ :H R ² :4-Me-3-Py	MS:426.
42 (HCl)	Ar:3-Me-Ph R ¹ :H R ² :4-Me-3-Py	MS:426.
43 (HCl)	Ar:4-Me-Ph R ¹ :H R ² :4-Me-3-Py	MS:426.
44 (HCl)	Ar:2-cyano-Ph R ¹ :H R ² :4-Me-3-Py	MS:437.
45 (HCl)	Ar:3-cyano-Ph R ¹ :H R ² :4-Me-3-Py	MS:437.
46 (HCl)	Ar:4-cyano-Ph R ¹ :H R ² :4-Me-3-Py	MS:437.
47 (HCl)	Ar:2-nitro-Ph R ¹ :H R ² :4-Me-3-Py	MS:457.
48 (HCl)	Ar:3-nitro-Ph R ¹ :H R ² :4-Me-3-Py	MS:457.
49 (HCl)	Ar:4-nitro-Ph R ¹ :H R ² :4-Me-3-Py	MS:457.
50 (HCl)	Ar:3-The R ¹ :H R ² :4-Me-3-Py	MS:418.
51 (HCl)	Ar:3-F-Ph R ¹ :F R ² :4-Me-3-Py	MS:448.

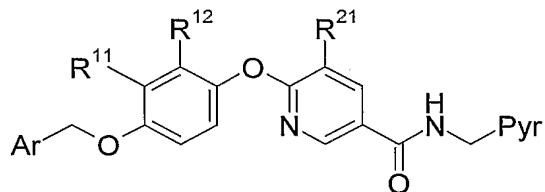
以下、表9～11に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより容易に合成することができる。

なお、表中の記号は以下の意味を示す。

No：化合物番号。

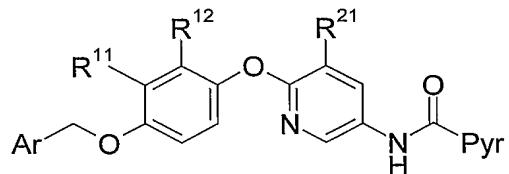
R¹¹、R¹²、R²¹、A、Pyr：一般式中の置換基。

(表 9)



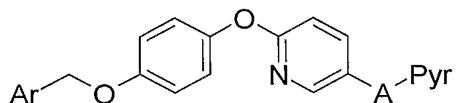
No	Ar	R ¹¹	R ¹²	R ²¹	Pyr
A1	3,4,5-triF-Ph	H	H	H	2-NH ₂ -4-Py
A2	2-Cl-Ph	H	H	H	2-NH ₂ -4-Py
A3	4-Cl-Ph	H	H	H	2-NH ₂ -4-Py
A4	2-nitro-Ph	H	H	H	2-NH ₂ -4-Py
A5	2-cyano-Ph	H	H	H	2-NH ₂ -4-Py
A6	2-CF ₃ -Ph	H	H	H	2-NH ₂ -4-Py
A7	4-CF ₃ -Ph	H	H	H	2-NH ₂ -4-Py
A8	2-F-3-The	H	H	H	2-NH ₂ -4-Py
A9	2-Cl-3-The	H	H	H	2-NH ₂ -4-Py
A10	2-F-4-The	H	H	H	2-NH ₂ -4-Py
A11	2-Cl-4-The	H	H	H	2-NH ₂ -4-Py
A12	3-F-Ph	Cl	H	H	2-NH ₂ -4-Py
A13	3-F-Ph	Me	H	H	2-NH ₂ -4-Py
A14	3-F-Ph	CF ₃	H	H	2-NH ₂ -4-Py
A15	3-F-Ph	H	F	H	2-NH ₂ -4-Py
A16	3-F-Ph	H	Me	H	2-NH ₂ -4-Py
A17	3-F-Ph	H	H	Cl	2-NH ₂ -4-Py
A18	3-F-Ph	H	H	Me	2-NH ₂ -4-Py
A19	3-F-Ph	H	H	H	2-Py
A20	3-F-Ph	H	H	H	2-NH ₂ -6-Py
A21	3-F-Ph	H	H	H	2-F-4-Py
A22	3-F-Ph	H	H	H	2-Cl-4-Py
A23	3-F-Ph	H	H	H	2-Br-4-Py
A24	3-F-Ph	H	H	H	2-Me-4-Py
A25	3-F-Ph	H	H	H	2-CF ₃ -4-Py
A26	3-F-Ph	H	H	H	2-OMe-4-Py
A27	3-F-Ph	H	H	H	2-N(Me) ₂ -4-Py
A28	3-F-Ph	H	H	H	2-NH ₂ -3-Me-4-Py
A29	3-F-Ph	H	H	H	2-NH ₂ -5-Me-4-Py
A30	3-F-Ph	H	H	H	2-NH ₂ -6-Me-4-Py
A31	3-F-Ph	H	H	H	2-NH ₂ -6-Cl-4-Py

(表10)



No	Ar	R ¹¹	R ¹²	R ²¹	Pyr
B1	3,4,5-triF-Ph	H	H	H	4-Me-3-Py
B2	2-CF ₃ -Ph	H	H	H	4-Me-3-Py
B3	3-CF ₃ -Ph	H	H	H	4-Me-3-Py
B4	4-CF ₃ -Ph	H	H	H	4-Me-3-Py
B5	2-F-3-The	H	H	H	4-Me-3-Py
B6	2-Cl-3-The	H	H	H	4-Me-3-Py
B7	2-F-4-The	H	H	H	4-Me-3-Py
B8	2-Cl-4-The	H	H	H	4-Me-3-Py
B9	3-F-Ph	Cl	H	H	4-Me-3-Py
B10	3-F-Ph	Me	H	H	4-Me-3-Py
B11	3-F-Ph	CF ₃	H	H	4-Me-3-Py
B12	3-F-Ph	H	F	H	4-Me-3-Py
B13	3-F-Ph	H	Me	H	4-Me-3-Py
B14	3-F-Ph	H	H	Cl	4-Me-3-Py
B15	3-F-Ph	H	H	Me	4-Me-3-Py
B16	3-F-Ph	H	H	H	2-Py
B17	3-F-Ph	H	H	H	4-Py
B18	3-F-Ph	H	H	H	3-Me-5-Py
B19	3-F-Ph	H	H	H	2-Me-3-Py
B20	3-F-Ph	H	H	H	2-Cl-5-Py
B21	3-F-Ph	H	H	H	2-CF ₃ -5-Py
B22	3-F-Ph	H	H	H	4-CF ₃ -3-Py
B23	3-F-Ph	H	H	H	4-Et-3-Py
B24	3-F-Ph	H	H	H	2-Et-5-Py
B25	3-F-Ph	H	H	H	2,4-diEt-5-Py

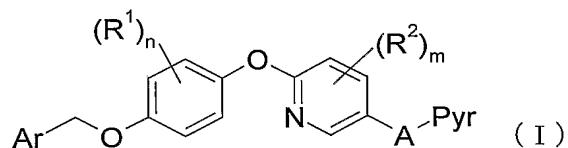
(表1 1)



No	Ar	A	Pyr
C1	3-F-Ph	CONH	4-Me-3-Py
C2	3-F-Ph	CONH(CH ₂) ₂	4-Me-3-Py
C3	3-F-Ph	CONH(CH ₂) ₃	4-Me-3-Py
C4	3-F-Ph	CONH(CH ₂) ₄	4-Me-3-Py
C5	3-F-Ph	CONH(CH ₂) ₅	4-Me-3-Py
C6	3-F-Ph	CONH(CH ₂) ₆	4-Me-3-Py
C7	3-F-Ph	NHCOCH ₂	4-Me-3-Py
C8	3-F-Ph	NHCO(CH ₂) ₂	4-Me-3-Py
C9	3-F-Ph	NHCO(CH ₂) ₃	4-Me-3-Py
C10	3-F-Ph	NHCO(CH ₂) ₄	4-Me-3-Py
C11	3-F-Ph	NHCO(CH ₂) ₅	4-Me-3-Py
C12	3-F-Ph	NHCO(CH ₂) ₆	4-Me-3-Py
C13	3-F-Ph	CONH	2,4-diMe-5-Py
C14	3-F-Ph	CONH(CH ₂) ₂	2,4-diMe-5-Py
C15	3-F-Ph	CONH(CH ₂) ₃	2,4-diMe-5-Py
C16	3-F-Ph	NHCOCH ₂	2,4-diMe-5-Py
C17	3-F-Ph	NHCO(CH ₂) ₂	2,4-diMe-5-Py
C18	3-F-Ph	NHCO(CH ₂) ₃	2,4-diMe-5-Py
C19	3-F-Ph	CONH	2-NH ₂ -4-Py
C20	3-F-Ph	CONH(CH ₂) ₂	2-NH ₂ -4-Py
C21	3-F-Ph	CONH(CH ₂) ₃	2-NH ₂ -4-Py
C22	3-F-Ph	NHCOCH ₂	2-NH ₂ -4-Py
C23	3-F-Ph	NHCO(CH ₂) ₂	2-NH ₂ -4-Py
C24	3-F-Ph	NHCO(CH ₂) ₃	2-NH ₂ -4-Py

請 求 の 範 囲

1. 下記式（I）で示されるフェノキシピリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は以下の意味を示す。

Ar : フェニル若しくはチエニル。なお、これらの基は、それぞれ置換されてもよい。

-A- : -NHCO-B-又は-CONH-B-。

-B- : 単結合又は低級アルキレン。

Pyr : 置換されていてもよいピリジル。

R¹及びR² : 同一又は異なって、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、ハロゲン又は水素原子。

n : 0~4の整数。

m : 0~3の整数。

但し、n又はmが2以上の整数であるとき、それぞれのR¹及びR²は異なっていてもよい。]

2. -A-が-NHCO-又は-CONHCH₂-であり、Pyrが置換されていてもよいピリジン-3-イル又はピリジン-4-イルである請求の範囲1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

3. Arが置換されていてもよいフェニルである請求の範囲2記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

4. n及びmが0である請求の範囲3記載の化合物又はその製薬学的に許容さ

れる塩。

5. 請求の範囲 1 記載の化合物のうち、

N-[2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

N-(6-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチニアミド、

N-(6-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4,6-ジメチルニコチニアミド、

N-[2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)ニコチニアミド、

N-[2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(3,4-ジフルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

N-[2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(4-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

N-[6-(4-ベンジルオキシフェノキシ)ピリジン-3-イル]-4-メチルニコチニアミド、

N-(6-{4-[(3-クロロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチニアミド、

N-[2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(3-ニトロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

N-[2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(3-シアノベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

N-(6-{4-[(2-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチニアミド、

N-(6-{4-[(4-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチニアミド、

N-[2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(4-ニトロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチニアミド、

N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル-6-{4-[(3-トリフルオロメチルベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチナミド、
N-(6-{4-[(2-クロロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチナミド、
N-(6-{4-[(2,5-ジフルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチナミド、
N-(6-{4-[(3,5-ジフルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチナミド、
N-(6-{4-[(3,4-ジフルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ピリジン-3-イル)-4-メチルニコチナミド、
N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(3,5-ジフルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチナミド、
N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチナミド、若しくは、
N-[(2-アミノピリジン-4-イル)メチル]-6-{3-フルオロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェノキシ}ニコチナミド、
又はその製薬学的に許容される塩。

6. 請求の範囲 1 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。
7. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害薬である、請求の範囲 6 記載の医薬組成物。
8. 急性期及び慢性期の腎疾患の治療及び／若しくは予防のための請求の範囲 6 記載の医薬組成物。
9. 糖尿病性腎症の治療及び／若しくは予防のための請求の範囲 8 記載の医薬組成物。

10. 心筋梗塞、心不全若しくは不整脈の治療及び／又は予防のための請求の範囲 6 記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07993

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D213/75, A61K31/44, 31/444, A61P3/10, 9/04, 9/06, 9/10, 9/12, 13/12, 43/00, C07D213/80, 213/82

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D213/75, A61K31/44, 31/444, A61P3/10, 9/04, 9/06, 9/10, 9/12, 13/12, 43/00, C07D213/80, 213/82

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 978506 A1 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 09 February, 2000 (09.02.00), All references & WO 98/43943 A1	1-10
A	JP 11-92454 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 06 April, 1999 (06.04.99), All references (Family: none)	1-10
A	JP 11-49752 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 23 February, 1999 (23.02.99), All references (Family: none)	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 September, 2003 (11.09.03)

Date of mailing of the international search report
30 September, 2003 (30.09.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07993

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BLAUSTEIN, M.P.; LEDERER, W.J., Sodium/Calcium Exchange: Its Physiological Implications, <i>Physiol. Rev.</i> , 1999, Vol.79, pages 763 to 854	1-10

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. C 1⁷ C 07D 213/75, A 61K 31/44, 31/444, A 61P 3/10, 9/04, 9/06,
9/10, 9/12, 13/12, 43/00, C 07D 213/80, 213/82

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. C 1⁷ C 07D 213/75, A 61K 31/44, 31/444, A 61P 3/10, 9/04, 9/06,
9/10, 9/12, 13/12, 43/00, C 07D 213/80, 213/82

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
REGISTRY(STN), CAPLUS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 978506 A1(TAISHO PHARMACEUTICAL CO. LTD) 2000. 02. 09 全文献を参照。 & WO 98/43943 A1	1-10
A	JP 11-92454 A(大正製薬株式会社) 1999. 04. 06 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-10

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 09. 03

国際調査報告の発送日

30.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

齋藤 恵

4 P 9164



電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 11-49752 A (大正製薬株式会社) 1999.02.23 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-10
A	BLAUSTEIN, M. P. ; LEDERER, W. J. Sodium/Calcium Exchange: Its Physiological Implications Physiol. Rev., 1999, vol. 79, p. 763-854	1-10